

Protokol for Medicinrådets
behandlingsvejledning
vedrørende biologiske og
targeterede syntetiske
lægemidler til moderat til
svær atopisk eksem hos
patienter ≥ 12 år

PriO



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger. Behandlingsvejledningerne indeholder vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et terapiområde. De danner dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for behandling af patienter på tværs af sygehuse og regioner.

Medicinrådet angiver kliniske rangeringer for de inkluderede lægemidler på baggrund af en redegørelse for evidensen for klinisk effekt og sikkerhed.

Om protokollen

Protokollen beskriver, hvordan Medicinrådet vil udarbejde behandlingsvejledningen. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som Medicinrådet skal basere sin rangering af lægemidlerne på. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, de lægemidler Medicinrådet vurderer og effektmålene. Udover de(t) kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -seleksion og databehandling skal foregå.

Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i *Metodehåndbog for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme terapiområde*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	29. marts 2023
-------------------------	----------------

Dokumentnummer	169104
-----------------------	--------

Versionsnummer	1.0
-----------------------	-----

©Medicinrådet, 2023
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 30. marts 2023



Indholdsfortegnelse

1.	Begreber og forkortelser	3
2.	Baggrund	4
3.	Introduktion	4
3.1	Atopisk eksem	4
3.2	Behandling af atopisk eksem	5
3.2.1	Lokalbehandling	5
3.2.2	Systemisk behandling	6
3.2.3	Biologiske og targeterede syntetiske systemiske behandlinger	6
3.3	Lægemidlerne	7
4.	Medicinrådets kliniske spørgsmål	10
4.1	Kliniske spørgsmål	10
4.1.1	Klinisk spørgsmål 1	10
4.2	Valg af effektmål	11
4.2.1	Kritiske effektmål	12
4.2.2	Vigtige effektmål	12
4.3	Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler	13
4.3.1	Patientværdier og præferencer	13
5.	Øvrige forhold vedrørende behandlingen	14
5.1	Monitorering af effekt	14
5.2	Kriterier for opstart, skift og seponering	14
6.	Klinisk sammenligningsgrundlag	14
7.	Strategi for udvælgelse af litteratur	14
7.1	Udvælgelse af litteratur	15
7.2	Plan for opdatering	15
8.	Kvalitetsvurdering	15
9.	Databehandling og analyse	15
10.	Referencer	16
11.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	18
12.	Versionslog	19



1. Begreber og forkortelser

CI:	Konfidensinterval
DDS:	Dansk Dermatologisk Selskab
DLQI:	<i>Dermatology Life Quality Index</i>
EASI:	<i>Eczema Area and Severity Index</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
GRADE	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
IL-4/13:	Interleukin-4 og/eller Interleukin-13 (cytokiner involveret i det inflammatoriske respons)
JAK1:	Janus kinase 1 (et enzym involveret i det inflammatoriske respons)
MeSH:	Medical Subject Headings
NMA:	Netværksmetaanalyse
NICE:	The National Institute for Health and Care Excellence
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
POEM:	<i>Patient-Oriented Eczema Measure</i>
PP-NRS:	<i>Peak pruritus numeric rating scale</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
SCORAD:	<i>SCORing Atopic Dermatitis</i>
TCI:	Topikale calcineurininhibitorer
TCS:	<i>Topical corticosteroids</i> (topikale glukokortikoider)



2. Baggrund

Protokollen er udarbejdet af Medicinrådets fagudvalg vedrørende atopisk eksem, fordi Medicinrådet ønsker at samle evidensen for biologiske og syntetiske targeterede lægemidler til behandling af atopisk eksem. Evidensen er belyst i forbindelse med Medicinrådets vurderinger af flere af disse lægemidler, men ønskes suppleret med netværkmetaanalyser, hvor samtlige lægemidler til indikationen indgår. Denne analyse skal ligge til grund for Medicinrådets beslutning om klinisk rangering af lægemidler på området og det kliniske sammenligningsgrundlag, der kan danne udgangspunkt for en omkostningsanalyse.

3. Introduktion

3.1 Atopisk eksem

Atopisk eksem er en kronisk eller kronisk recidiverende eksemsygdom karakteriseret ved udslæt og kløe samt perioder med akut opblussen, hvor der vil være behov for hurtig indsættende behandling [1].

Moderat til svær atopisk eksem er karakteriseret ved udtalt tørhed, rødme, afskalning, evt. papler/vesikler, ekskorationer (forkradsninger) og lichenisering (fortykkelse af huden). Huden er ofte hævet med udslæt, revner og kroniske fortykkelser. Den defekte hudbarriere fører til en øget risiko for infektioner [2].

Et centralt symptom for atopisk eksem er kløe, der ved moderat til svær sygdom kan lede til udtalt søvnmangel [3]. Sygdommen har ofte et fluktuerende forløb, hvor udbrud kan forekomme med varierende hyppighed [4]. Patienter, der lider af atopisk eksem, har generelt nedsat livskvalitet [3] og kan have øget forekomst af selvmordstanker [5], angst og depression [6,7]. Derudover kan sygdommen også have negativ indflydelse på arbejdsevnen.

Medicinrådet anerkender to definitioner af udbredelses- og sværhedsgrad af atopisk eksem:

- 1. Vurdering foretaget af læge i samarbejde med patienten** ved hjælp af et eller begge af følgende to måleværktøjer: Eczema Area and Severity Index (EASI) eller SCORing Atopic Dermatitis (SCORAD), hvor udbredelse, graden af hudaffektion og hyppigheden af opblussen vurderes. EASI kan vurderes objektivt, mens SCORAD tillige indeholder en mere subjektiv vurdering vedrørende kløe og deraf følgende søvnmangel. Graden af hudaffektion vurderes i EASI opdelt pr. kropsdel. Sværhedsgraden er ifølge EASI opdelt i ingen eksem (0), næsten ingen eksem (0,1-1), mild (1,1-7), moderat (7,1-21), svær (21,1-50) og rigtig svær (50,1-72) [8] og ifølge SCORAD i mild (< 25), moderat (25-50) og svær (> 50).



- 2. Vurdering foretaget af patienten** ved hjælp af et eller begge af følgende to måleværktøjer: Patient-Oriented Eczema Measure (POEM) eller Dermatology Life Quality Index (DLQI). POEM omhandler patientens oplevede sværhedsgrad af eksem [9], mens DLQI er rettet mod betydningen af dermatologiske sygdomme for patientens oplevelse af helbredsrelateret livskvalitet [10,11]. Begge er udtryk for sværhedsgraden af eksem, som det opleves af patienten. En lav score på disse to måleværktøjer er udtryk for mindre sværhedsgrad. Sværhedsgraden er især vigtig hos patienter, hvor eksemet har en mindre udbredelse, men med svær grad af hudaffektion lokaliseret til mindre områder af huden. Dette kaldes svær lokaliseret eksem, selvom der ikke nødvendigvis er tale om svær eksem defineret ved EASI eller SCORAD.

Patofysiologien for atopisk eksem er kompleks, da den involverer både genetiske og miljømæssige faktorer såvel som immundysregulering, hvor det inflammatoriske respons er induceret af aktivering af type 2 T-hjælperceller [12]. De to cytokiner interleukin (IL) 4 og IL 13 er centrale i initieringen og vedligeholdelsen af den inflammatoriske respons [13]. Ligeledes spiller enzymer kaldet Janus kinaser (JAK) en vigtig rolle i den inflammatoriske proces ved atopisk eksem ved at påvirke aktiviteten af cytokiner og vækstfaktorer involveret i den inflammatoriske respons. Der findes fire forskellige JAK; JAK1, JAK2, JAK3 og TYK2.

Der foreligger ingen opdaterede danske undersøgelser af prævalens og incidens af voksne patienter med atopisk eksem opdelt på sværhedsgrad.

3.2 Behandling af atopisk eksem

Den nonfarmakologiske behandling af atopisk eksem består i at minimere eller undgå en række forværende faktorer, herunder udtørring af huden, irriterende stoffer og eventuelt komplicerende allergier. Desuden anvendes fugtighedscremer ved alle sværhedsgrader i tillæg til den øvrige behandling af atopisk eksem, da den hydrerer huden, forhindrer mikrofissurer, hudkløe og nedsætter behovet for topikal glukokortikoid (TCS) [2].

Den farmakologiske behandling af atopisk eksem sigter mod at forebygge episoder med opblussen (flares) samt, når sådanne episoder opstår, at afkorte perioden indtil sygdommen igen er stabiliseret [1]. Behandlingen afhænger af sværhedsgraden og kan være lokal, systemisk eller begge dele [2].

3.2.1 Lokalbehandling

Som lokalbehandling er topikale glukokortikoider (TCS, binyrebarkhormoncreme) førstevalg til moderat til svær atopisk eksem. Ved opblussen benyttes TCS som udgangspunkt dagligt i 1-2 uger, men i svære tilfælde kan den daglige anvendelse af TCS forlænges i op til 4 uger eller om nødvendigt længere. Derefter gives typisk vedligeholdelsesbehandling med TCS to gange om ugen. Hvis behandling med TCS har vist utilstrækkelig effekt, eller hvis behandlingen med TCS vurderes uhensigtsmæssig grundet bivirkninger, kan lokalbehandling med topikale calcineurininhibitorer (TCI)



benyttes [2]. Sidstnævnte benyttes også som vedligeholdelsesbehandling mellem episoder med opblussen i eksemet. TCI er velegnet til proaktiv langtidsbehandling, det vil sige brug af TCI som forebyggende behandling i længere tid. 'Optimeret lokalbehandling' er konsekvent og daglig anvendelse af både fugtighedscreme og TCS eller TCI. Lysterapi kan desuden benyttes ved mild til moderat eksem [2].

3.2.2 Systemisk behandling

Det er en forudsætning for opstart af systemisk behandling, at lokalbehandlingen er optimeret og anvendes samtidig med opstart af den systemiske behandling. Hos mange patienter kan lokalbehandlingen nedjusteres eller seponeres, efterhånden som effekten af den systemiske behandling sætter ind. Derfor vil nogle patienter i praksis over tid få systemisk behandling som monoterapi.

Såfremt lokalbehandling har utilstrækkelig effekt, kan følgende længerevarende systemiske behandlinger benyttes til patienter med moderat til svær atopisk eksem: methotrexat, azathioprin, mycophenolatmofetil og ciclosporin. Af disse lægemidler har kun ciclosporin indikation til atopisk eksem. De øvrige lægemidler har dog i en længere årrække været anvendt uden for indikation (off-label) i Danmark som standardbehandling til patienter (både børn og voksne), der har utilstrækkelig effekt af optimeret lokalbehandling. Ciclosporin er godkendt til behandling af patienter ≥ 16 år med svær atopisk eksem [14] og kan, jf. DDS-guideline, anvendes til svær akut og kronisk atopisk eksem hos børn og voksne [2].

Af de traditionelle systemiske behandlinger vil methotrexat eller azathioprin som regel være førstevalg, men ved akut, svær opblussen kan systemisk immunhæmmende terapi i form af orale glukokortikoider eller ciclosporin være et godt behandlingsalternativ. Ciclosporin har både effekt ved kronisk eksem og en hurtigt indsættende effekt i forhold til anden systemisk behandling ved akut svær opblussen. Dette gælder også for området omkring hoved og hals, hvor det ellers kan være svært at opnå respons. Grundet bivirkninger kan orale glukokortikoider kun benyttes i kort tid (mindre end 1 måned) og ciclosporin kun i samlet set 2 år i hele patientens levetid [15].

3.2.3 Biologiske og targeterede syntetiske systemiske behandlinger

Hvis der ikke opnås tilstrækkelig effekt ved afprøvning af én eller flere af de traditionelle systemiske behandlinger, eller hvis en patient ikke tåler de traditionelle behandlinger, kan et biologisk lægemiddel (en IL-hæmmer) eller et targeteret syntetisk lægemiddel (en JAK-hæmmer) afprøves.

Hvorvidt effekten er tilstrækkelig, vurderes efter de initiale 16 ugers behandling ud fra EASI, DLQI og POEM samt en kvalitativ lægelig helhedsvurdering og efter samtale med patienten. Effekten måles herefter løbende, afhængig af den pågående behandling.

Da atopisk eksem er en kronisk sygdom forventes langvarig behandling. Ifølge DDS' retningslinje for atopisk eksem bør behandling med IL-hæmmere forsøges seponeret hos patienter med god effekt, det vil sige stabil minimal sygdomsaktivitet gennem 12 måneder. Ved svært recidiv af eksemet kan behandlingen genoptages, medmindre der er



kontraindikation herfor [2]. I praksis forsøges behandlingsreduktion ved øgning af intervallerne mellem administration samt dosisreduktion. Medicinrådet vurderer, at forsøgsvis seponering ved god effekt også bør gælde ved behandling med JAK-hæmmere.

3.3 Lægemidlerne

De lægemidler, som indgår i behandlingsvejledningen, fremgår af Tabel 3.1. Der indgår kun biologiske lægemidler, som hæmmer et/flere interleukin(er) (IL) og targeterede syntetiske lægemidler, som hæmmer et/flere Janus kinase (JAK) enzym(er).

For alle lægemidlerne er den relevante population i Danmark patienter, som har afprøvet mindst en af de traditionelle systemiske behandlinger (methotrexat, azathioprin, mycophenolat mofetil og ciclosporin) uden tilstrækkelig effekt eller med intolerable bivirkninger.

Medicinrådet anslår, at der i Danmark er opstartet ca. 630 patienter med atopisk eksem i behandling med dupilumab og ca. 160 i behandling med baricitinib siden Medicinrådets anbefalinger af disse lægemidler i henholdsvis 2018 og 2021. Fagudvalget anslår, at ca. 150 nye patienter om året i aldersgruppen fra 12 år, vil være kandidater til behandling med en IL-hæmmer eller en JAK-hæmmer.



Tabel 3.1. Overblik over de lægemidler, der indgår i behandlingsvejledningen.

ATC-kode	Lægemiddel Generisk navn (handelsnavn)	EMA-indikation	Administration	Dosering	Virkningsmekanisme	Anbefalet af Medicinrådet (årstal)
D11AH08	Abrocitinib (Cibinqo) [16]	Moderat til svær atopisk eksem hos voksne (≥ 18 år), der er kandidater til systemisk behandling.	Oralt (tablet). Kan anvendes alene eller i kombination med lokalbehandling for atopisk eksem.	200 mg 1 gang dagligt. Dosisreduktion til 100 mg/dag ved behov.	Immunsupprimerende lægemiddel, som hæmmer aktiviteten af JAK1	Voksne (2023)
L04AA37	Baricitinib (Olumiant) [17]	Moderat til svær atopisk eksem hos voksne (≥ 18 år), der er kandidater til systemisk behandling.	Oralt (tablet). Kan anvendes alene eller i kombination med lokalbehandling for atopisk eksem.	4 mg 1 gang dagligt. Dosisreduktion til 2 mg/dag ved behov.	Immunsupprimerende lægemiddel, som hæmmer aktiviteten af JAK1 og JAK2	Voksne (2021)
D11AH05	Dupilumab (Dupixent) [18]	Moderat til svær atopisk eksem hos unge og voksne (≥ 12 år) samt svær eksem hos børn (≥ 6 år), der er kandidater til systemisk behandling.	Selvadministreres som subkutane injektioner.	Initial dosis på 600 mg efterfulgt af 300 mg hver anden uge. Dosering hver fjerde uge kan overvejes ved effekt.	Humant immunglobulin G4 (IgG4) monoklonalt antistof, som hæmmer aktiviteten af IL4 og IL13	Voksne (2018) Unge 12-17 år (2020) Børn 6-11 år (2021)*



ATC-kode	Lægemiddel Generisk navn (handelsnavn)	EMA-indikation	Administration	Dosering	Virkningsmekanisme	Anbefalet af Medicinrådet (årstal)
D11AH07	Tralokinumab (Adtralza) [19]	Moderat til svær atopisk eksem hos unge og voksne (≥ 12 år), der er kandidater til systemisk behandling.	Selvadministreres som subkutane injektioner	initial dosis på 600 mg efterfulgt af 300 mg hver anden uge. Dosering hver fjerde uge kan overvejes ved effekt	Humant immunglobulin G4 (IgG4) monoklonalt antistof, som hæmmer aktiviteten af IL-13	Endnu ikke vurderet af Medicinrådet og vil blive indskrevet direkte i behandlingsvejledningen [^]
L04AA44	Upadacitinib (Rinvoq) [20]	Moderat til svær atopisk eksem hos unge og voksne (≥ 12 år), der er kandidater til systemisk behandling.	Oralt (tablet). Kan anvendes alene eller i kombination med lokalbehandling for atopisk eksem.	15 mg 1 gang dagligt. Dosisøgning til 30 mg/dag ved behov.	Immunsupprimerende lægemiddel, som hæmmer aktiviteten af JAK1 eller JAK1/3	Unge og voksne ≤ 12 år (2023)

JAK, Janus kinase enzym; IL, Interleukin

*indikationen for dupilumab til børn på 6-11 år indgår ikke i behandlingsvejledningen

[^]Ved beslutning om godkendelse af behandlingsvejledningen vil Rådet også vurdere, hvorvidt tralokinumab anbefales af Medicinrådet.



4. Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet bruger kliniske spørgsmål til at sammenligne effekt og sikkerhed af lægemidler til den samme patientgruppe. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population), af de lægemidler Medicinrådet undersøger (interventioner og komparatorer) og af effektmålene.

4.1 Kliniske spørgsmål

4.1.1 Klinisk spørgsmål 1

Er der klinisk betydende forskelle blandt biologiske og targeterede syntetiske lægemidler til patienter med moderat til svær atopisk eksem, der er kandidater til systemisk behandling, og som har afprøvet mindst en af de traditionelle systemiske behandlinger (methotrexat, azathioprin, mycophenolatmofetil og ciclosporin)?

Population

Patienter med moderat til svær atopisk eksem, der er kandidater til systemisk behandling, og som har afprøvet mindst en af de traditionelle systemiske behandlinger (methotrexat, azathioprin, mycophenolatmofetil og ciclosporin).

Interventioner

Abrocitinib, baricitinib, dupilumab, tralokinumab, upadacitinib. Oplysninger om lægemidlerne fremgår af Tabel 3.1, afsnit 3.3.

Lægemidlerne gives i kombination med lokalbehandling, hvilket er i overensstemmelse med dansk klinisk praksis.

For at give et fyldestgørende sammenligningsgrundlag vil effekten af lægemidlerne som monoterapi desuden indgå i vurderingen.

Den kliniske rækkefølge, som vil fremgå af den kommende behandlingsvejledning, vil udelukkende omfatte de behandlinger, som man vil opstarte i dansk klinisk praksis og dermed ikke omfatte monoterapi.

Komparator

Lægemidlerne vil blive sammenlignet indbyrdes.

Effektmål

Se afsnit 4.2



4.2 Valg af effektmål

Medicinerådet mener, at sammenligningen af lægemidlerne bedst bliver belyst af de effektmål, der er nævnt i Tabel 4.1.

Den mindste klinisk relevante forskel (MKRF) er defineret som den mindste absolutte forskel for effekt/bivirkninger, som vurderes at have en betydning for patienten, og/eller i klinisk praksis er afgørende for, om et lægemiddel er at foretrække frem for et andet. I behandlingsvejledningen inddrager Medicinerådet MKRF, hvor der ses signifikante relative forskelle mellem to eller flere lægemidler for at belyse størrelsesordenen af effektforskellen, og hvorvidt denne er klinisk relevant. I tilfælde hvor MKRF ikke overskrides i sammenligningen af to eller flere lægemidler kan disse som hovedregel ligestilles.

Tabel 4.1. Effektmål. For hvert effektmål er angivet dets vigtighed, måleenhed og mindste klinisk relevante forskel.

Effektmål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Eksem udbredelses- og sværhedsgrad, uge 16	Kritisk	EASI 75: andel, der opnår mindst 75 % reduktion	10 %-point
		EASI: gennemsnitlig ændring fra baseline	6,6 point
Eksem udbredelses- og sværhedsgrad, patientrapporteret, uge 16	Vigtigt	POEM, gennemsnitlig ændring fra baseline	3 point
Kløe, uge 16	Kritisk	PP-NRS ≥ 4 : andel, der opnår ≥ 4 points forbedring fra baseline	10 %-point
		PP-NRS, gennemsnitlig ændring fra baseline	3 point
Livskvalitet, uge 16	Vigtigt	DLQI ≥ 4 : andel, der opnår ≥ 4 points forbedring fra baseline	10 %-point
		DLQI, gennemsnitlig ændring fra baseline	4 point
Bivirkninger (længst mulig opfølgningstid)	Kritisk	Kvalitativ beskrivelse af bivirkninger med udgangspunkt i EMAs vurderingsrapporter (EPAR) for de respektive lægemidler samt særskilt vurdering af risiko for alvorlige bivirkninger.	

EASI, Eczema Area and Severity Index; SCORAD, scoring atopic dermatitis; POEM, Patient-Oriented Eczema Measure; DLQI, Dermatology Life Quality Index; PP-NRS, Peak Pruritus Numerical Rating Scale.



4.2.1 Kritiske effektmål

Eczema Area and Severity Index (EASI)

EASI er et måleredskab baseret på systematisk scoring for hver enkelt kropsregion af sværhedsgraden og kropsarealet påvirket af henholdsvis rødme, fortykkelse, forkradsninger og lichenisering. EASI anvendes i både kliniske forsøg og klinisk praksis. Den samlede score ligger i intervallet 0-72, hvor højere score indikerer en højere sværhedsgrad [11]. EASI er valideret og udpeget af ekspertgruppen fra Harmonising Outcome Measures for Eczema (HOME) som det foretrukne instrument til at vurdere objektive tegn på atopisk eksem [12,13]. Den mindste klinisk relevante forskel er 6,6 point [8]. EASI75 er andelen af patienter, der har en 75 % forbedring fra baseline. Medicinrådet har tidligere anset en forskel på 10 procentpoint mellem grupperne for at være mindste klinisk relevante forskel for EASI75.

Peak Pruritus Numerical Rating Scale (PP-NRS)

PP-NRS er et valideret instrument, som anvendes til patientrapporteret maksimal intensitet af kløe i løbet af de foregående 24 timer [22]. Score ligger fra 0-10, hvor en høj score indikerer mere kløe. PP-NRS-respons er defineret som andel, der opnår ≥ 4 points forbedring fra baseline. Mindste klinisk relevante forskel er i litteraturen vurderet at være 2-3 point for voksne [23]. Medicinrådet har tidligere vurderet, at mindste klinisk relevante forskel er 3 point i gennemsnitlig ændring fra baseline.

Bivirkninger

En bivirkning er *enhver skadelig og uønsket reaktion på et lægemiddel uanset dosis* (dvs. der er en vurdering af, at reaktionen er forårsaget af lægemidlet).

En alvorlig uønsket hændelse eller alvorlig bivirkning er *enhver uønsket medicinsk hændelse, som uanset dosis medfører hospitalsindlæggelse eller forlængelse af hospitalsophold, resulterer i vedvarende eller betydelig invaliditet eller uarbejdsdygtighed, fører til medfødt anomali eller misdannelse, er livstruende eller resulterer i dødsfald*.

Ved atopisk eksem bør der være lav tolerance for alvorlige bivirkninger, da sygdommen ikke er livstruende, og behandlingen forventes at være langvarig.

Medicinrådet vurderer dette effektmål ud fra en kvalitativ beskrivelse med udgangspunkt i EMAs vurderingsrapporter (EPAR) for de respektive lægemidler samt særskilt vurdering af risiko for alvorlige bivirkninger.

4.2.2 Vigtige effektmål

Patient-Oriented Eczema Measure (POEM)

POEM er et spørgeskema, der belyser, hvilken betydning symptomerne ved atopisk eksem har for patienterne. POEM indeholder syv spørgsmål, som besvares ud fra hvor mange dage i løbet af den seneste uge, der har været gener som følge af eksemet. Aspekter af dette kan tolkes som livskvalitet, specifikt opgjort i forhold til atopisk eksem. POEM er et vigtigt instrument til brug i kombination med de øvrige scoringssystemer



(særligt til patienter med svær lokaliseret eksem), da det giver en omfattende vurdering af symptomer ud fra patientens perspektiv [21]. Den maksimale score er 28, hvor højere score indikerer værre gener. Den mindste klinisk relevante forskel for POEM er 3 [8] i gennemsnitlig ændring fra baseline. En negativ ændring fra baseline angiver en forbedring.

Dermatology Life Quality Index (DLQI)

DLQI er et spørgeskema udviklet til at vurdere den helbredsrelaterede livskvalitet i forbindelse med dermatologiske sygdomme og deres behandling. DLQI indeholder 10 spørgsmål relateret til symptomer, følelser, daglige aktiviteter, tøj, arbejde eller skole, fritidsaktiviteter, relationer og gener af behandlingen [15]. Den maksimale score er 30, hvor højere score indikerer dårligere helbredsrelateret livskvalitet [15,16]. DLQI-respons er defineret som andel, der opnår ≥ 4 points forbedring fra baseline. Den mindste klinisk relevante forskel er i litteraturen rapporteret at være 4 point for DLQI [17] i gennemsnitlig ændring fra baseline.

4.3 Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler

Dette afsnit beskriver forhold, som, Medicinrådet vurderer, har betydning for valget mellem lægemidlerne, og som Medicinrådet derfor vil tage i betragtning i behandlingsvejledningens kliniske rangering.

Valget af behandling af moderat til svær atopisk eksem beror på en individuel vurdering og foretages af patient og læge sammen, hvilket vil blive afspejlet i fastsættelsen af efterlevelseshøjden (andelen af patienter, som skal tilbydes det billigste af ligestillede lægemidler som førstevalg). De forskellige lægemidler har forskellige fordele og ulemper og derfor bør flere faktorer overvejes i forbindelse med behandlingsvalg. Herunder: lokation af eksem, eksisterende gener (fx øjengener), behov for hurtig effekt og risikofaktorer.

Disse faktorer vil blive belyst i behandlingsvejledningen ved hjælp af fagudvalgets kliniske erfaring samt data fra kliniske databaser. Der vil ikke blive foretaget separate systematiske litteratursøgninger i forbindelse hermed.

4.3.1 Patientværdier og præferencer

Medicinrådet vil tage højde for patienternes værdier og præferencer for behandling i behandlingsvejledningens kliniske rangering.

Medicinrådet foretager ikke en systematisk litteratursøgning for at belyse emnet.



5. Øvrige forhold vedrørende behandlingen

5.1 Monitorering af effekt

Medicinerådet vil i behandlingsvejledningen beskrive, hvordan man i klinisk praksis bør monitorere effekt og bivirkninger af lægemidlerne.

Medicinerådet foretager ikke en systematisk litteratursøgning for at belyse emnet.

5.2 Kriterier for opstart, skift og seponering

Medicinerådet vil i behandlingsvejledningen beskrive kriterier for opstart, skift og seponering for de udvalgte lægemidler. Medicinerådet vil inddrage data fra den identificerede litteratur og fagudvalgets kliniske erfaring.

Medicinerådet foretager ikke en systematisk litteratursøgning for at belyse emnet.

6. Klinisk sammenligningsgrundlag

Medicinerådet vil udarbejde et klinisk sammenligningsgrundlag, der beskriver doser og sammenligningsperiode for de lægemidler, der eventuelt bliver ligestillede i behandlingsvejledningen.

7. Strategi for udvælgelse af litteratur

Medicinerådet vil ikke søge efter litteratur til denne behandlingsvejledning. Rangeringen af lægemidlerne vil være baseret på data for de respektive lægemidler indsendt af virksomhederne, EMAs EPAR for de respektive lægemidler og særskilt vurdering af risici ved anvendelse af JAK-hæmmere.

Virksomheder med markedsføringstilladelser til relevante lægemidler vil blive inviteret til at indsende relevant litteratur i overensstemmelse med de kliniske spørgsmål og in- og eksklusionskriterier. Virksomhederne kan indsende upublicerede data, jf. Medicinerådets kriteriepapir om anvendelse af upublicerede data¹. Medicinerådet kan overveje at



inddrage dette data, hvis det er relevant og fagligt forsvarligt, og data kan styrke evidensgrundlaget markant.

7.1 Udvalgelse af litteratur

Medicinerådet vil screene litteratur og data for, om de stemmer overens med de definerede kliniske spørgsmål samt kriterier for studie- og publikationstype(r).

Medicinerådet vil kun inkludere randomiserede kontrollerede studier, der afrapporterer data i overensstemmelse med de kliniske spørgsmål.

7.2 Plan for opdatering

Behandlingsvejledningen vil blive opdateret løbende, efterhånden som nye lægemidler markedsføres til indikationen eller ved væsentlige nye data vedrørende effekt eller sikkerhed af lægemidlerne.

8. Kvalitetsvurdering

To personer vil uafhængigt af hinanden vurdere de inkluderede studier ved hjælp af Cochrane Risk of bias tool 2.0. Herefter vil de sammen lave en endelig vurdering af risk of bias ved konsensus.

Medicinerådet vil anvende GRADE til at vurdere den samlede evidenskvalitet, hvis der bliver udført parvise metaanalyser, og CINeMA til at vurdere den samlede evidenskvalitet, hvis der bliver udført netværksmetaanalyser.

9. Databehandling og analyse

To personer vil ekstrahere data uafhængigt af hinanden. Hvis der er mere end ét sammenlignende studie, vil Medicinerådet udarbejde en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan Medicinerådet syntetisere data indirekte (eventuelt i form af netværksmetaanalyser). Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), vil data blive syntetiseret narrativt. Databehandling og analyse i Medicinerådets behandlingsvejledninger er beskrevet mere detaljeret på Medicinerådets hjemmeside under [Metoder](#).



10. Referencer

1. Thomsen SF, Agner T. Behandling af atopisk eksem. Rationel Farmakoterapi [internet]. 2010;(8). Tilgængelig fra: <https://www.sst.dk/da/Udgivelser/2010/Rationel-farmakoterapi-8-2010/Behandling-af-atopisk-eksem>
2. Deleuran M, Carlsen B, Thomsen SF, Holm E, Mørtz C, Vestergaard C. Udredning og behandling af patienter med atopisk dermatitis [internet]. 2020. Tilgængelig fra: <http://www.dds.nu/wp-content/uploads/2014/04/ad-guidelines.pdf>
3. Simpson EL, Bieber T, Eckert L, Wu R, Ardeleanu M, Graham NMH, et al. Patient burden of moderate to severe atopic dermatitis (AD): Insights from a phase 2b clinical trial of dupilumab in adults. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(3):491–8.
4. Chee A, Branca L, Jeker F, Vogt DR, Schwegler S, Navarini A, et al. When life is an itch: What harms, helps, and heals from the patients' perspective? Differences and similarities among skin diseases. *Dermatol Ther*. 2020;33(4).
5. Zachariae R, Zachariae C, Ibsen HH, Mortensen JT, Wulf HC. Psychological Symptoms and Quality of Life of Dermatology Outpatients and Hospitalized Dermatology Patients. *Acta Derm Venereol*. 2004;84(3):205–12.
6. Egeberg A, Andersen YMF, Gislason GH, Skov L, Thyssen JP. Prevalence of comorbidity and associated risk factors in adults with atopic dermatitis. *Allergy*. 2017;72(5):783–91.
7. Girolomoni G, Luger T, Nosbaum A, Gruben D, Romero W, Llamado LJ, et al. The Economic and Psychosocial Comorbidity Burden Among Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis in Europe: Analysis of a Cross-Sectional Survey. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11(1):117–30.
8. Schram ME, Spuls PI, Leeflang MMG, Lindeboom R, Bos JD, Schmitt J. EASI, (objective) SCORAD and POEM for atopic eczema: Responsiveness and minimal clinically important difference. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012;67(1):99–106.
9. Charman CR, Venn AJ, Williams HC. The Patient-Oriented Eczema Measure. *Arch Dermatol*. 2004;140(12).
10. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)-a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19(3):210–6.
11. Lewis V, Finlay AY. 10 Years Experience of the Dermatology Life Quality Index (DLQI). *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*. 2004;9(2):169–80.
12. Gittler JK, Shemer A, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Gulewicz KJ, Wang CQF, et al. Progressive activation of TH2/TH22 cytokines and selective epidermal



- proteins characterizes acute and chronic atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012;130(6):1344–54.
13. Gandhi NA, Pirozzi G, Graham NMH. Commonality of the IL-4/IL-13 pathway in atopic diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(5):425–37.
 14. Lægemedelstyrelsen. Sandimmun Neoral (Orifarm), oral opløsning 100 mg [internet]. 2017. Tilgængelig fra: <http://produktresumede.dk/AppBuilder/search?utf8=√&id=&type=&q=sandimmun&button=Søg>
 15. Dansk Dermatologisk Selskab. Ciclosporin DDS vejledning [internet]. 2020. Tilgængelig fra: https://dds.nu/wp-content/uploads/2020/12/DDS_instruks_ciclosporin_Version1_2020.pdf
 16. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Cibinqo (Abrocitinib) [internet]. 2021 dec. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cibinqo-epar-product-information_da.pdf
 17. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé Olumiant (Baricitinib) [internet]. 2020. Tilgængelig fra: <https://brill.com/view/book/9789004219991/B9789004219991-s012.xml>
 18. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Dupixent (Dupilumab) [internet]. 2017 okt. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/dupixent-epar-product-information_da.pdf
 19. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé - Adtralza (Tralokinumab). 2021;1–22. Tilgængelig fra: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171003139003/anx_139003_da.pdf
 20. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé Rinvoq (Upadacitinib). 2022.
 21. Carolyn R. Charman, BM, BCh, MRCP; Andrea J. Venn, PhD, MSc; Hywel C. Williams, PhD F. The Patient-Oriented Eczema Measure Development and Initial Validation of a New Tool for Measuring Atopic Eczema Severity From the Patients' Perspective. *Arch Dermatol*. 2004;140(12):1513–9.
 22. Phan NQ, Blome C, Fritz F, Gerss J, Reich A, Ebata T, et al. Assessment of pruritus intensity: Prospective study on validity and reliability of the visual analogue scale, numerical rating scale and verbal rating scale in 471 patients with chronic pruritus. *Acta Derm Venereol*. 2012;92(5):502–7.
 23. Reich A, Riepe C, Anastasiadou Z, Mędrek K, Augustin M, Szepietowski JC, et al. Itch Assessment with Visual Analogue Scale and Numerical Rating Scale: Determination of Minimal Clinically Important Difference in Chronic Itch. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(7):978–80.



11. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Forvaltningslovens § 3, stk. 2/ § 4, stk. 2, har været anvendt i forbindelse med udpegning af medlemmer til dette fagudvalg.

Medicinrådets fagudvalg vedrørende atopisk eksem	
Formand	Indstillet af
Lars Nielsen <i>Konsulent</i>	Danske Regioner
Medlemmer	Udpeget af
<i>Kan ikke opfylde Medicinrådets habilitetskrav</i>	Region Nordjylland
<i>Deltager ikke</i>	Region Midtjylland
Charlotte Gotthard Mørtz <i>Professor, overlæge</i>	Region Syddanmark og Dansk Dermatologisk Selskab
<i>Deltager ikke</i>	Region Sjælland
Tove Agner <i>Professor emeritus</i>	Region Hovedstaden
Cathrine Nørgaard Peulicke <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Rasmus Huan Olsen <i>Afdelingslæge, klinisk lektor</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
<i>Deltager ikke</i>	Dansk Sygepleje Selskab
Betina Hjorth <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet
Dampfærgevej 21-23, 3. sal.
2100 København Ø
+45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk



12. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.0	29. marts 2023	Godkendt af Medicinrådet